

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K16/28(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, C12P21/08(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K16/28, A61K39/395, C12P21/08, G01N33/15, G01N33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2009 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2009 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2009 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---------------------------|
| X A | ITO, W.et al. The His-probe method: effects of histidine residues introduced into the complementarity-determining regions of antibodies on antigen-antibody interactions at different pH values. FEBS Lett., 1992, Vol.309, No.1, p.85-88 | <u>1-8, 28-50</u> 9-27 |
| A | MARTIN, W.L.et al. Crystal Structure at 2.8Å of an FcRn/Heterodimeric Fc Complex: Mechanism of pH-Dependent Binding. Mol.Cell., 2001, Vol.7, p.867-877 | 1-50 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 2009 (22.04.09)Date of mailing of the international search report
07 July, 2009 (07.07.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057309

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1-50 include the following three inventions: an invention relating to an antigen-binding antibody which has a lower binding activity at pH 5.8 than that at pH 7.4 as claimed in claims 1 and 9-14; an invention relating to a method involving the step of substituting an amino acid residue in an antigen-binding molecule by a histidine residue or inserting a histidine residue into the antigen-binding molecule as claimed in claims 18-23; and an invention relating to a method for the screening or production of an antigen-binding molecule having a higher binding activity at a first pH value than that at a second pH value as claimed in claims 28, 30-32 and (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057309

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

43-46.

Further, at least the method for producing an antibody having a reduced antigen-binding activity under acidic conditions by inserting a histidine residue is known (see FEBS Lett., 1992, Vol. 309, No. 1, p. 85-88). Therefore, the above-stated three inventions share no common special technical feature, and cannot be regarded as as being so linked to one another as to form a single general inventive concept.

特 許 協 力 条 約

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)

[P C T 18 条、P C T 規則 43、44]

| | | |
|-------------------------------|--|---------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 C1-A0801Y2P | 今後の手続きについては、様式PCT／ISA／220 及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT／JP2009／057309 | 国際出願日 (日.月.年) 10.04.2009 | 優先日 (日.月.年) 11.04.2008 |
| 出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、
この国際出願の翻訳文 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

b. ☐ この国際調査報告は、PCT規則91の規定により国際調査機関が認めた又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した (PCT規則43.6の2(a))。

c. ☒ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる (第I欄参照)。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第II欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している (第III欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第IV欄に示されているように、法施行規則第47条第1項 (PCT規則38.2) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 図面に関して

a. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☐ 出願人は図を示さなかったので、国際調査機関が選択した。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているため、国際調査機関が選択した。

b. ☒ 要約とともに公表される図はない。

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列 (第 1 ページの 1. c の続き)

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ

☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット

☐ 紙形式

☒ 電子形式

c. 提出時期

☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求項1－50に係る発明は、請求項1，9－14に記載のp H 5．8における結合活性がp H 7．4における結合活性よりも低い抗原結合分子に関する発明と、請求項18－23に記載の抗原結合分子のアミノ酸をヒスチジンに置換又は挿入することを含む方法に関する発明と、請求項28，30－32，43－46に記載の第一のp Hでの結合活性が第二のp Hでの結合活性よりも高い抗原結合分子のスクリーニング方法又は製造方法に関する発明に係る、3の発明を包含している。

しかも、少なくともヒスチジン残基を導入することによる酸性条件下で抗原に対する結合性が低下した抗体の作製方法が公知（要すれば、FEBS Lett., 1992, Vol. 309, No. 1, p. 85-88を参照）である以上、これらの3の発明は特別な技術的特徴を共有しておらず、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07K16/28 (2006.01)i, A61K39/395 (2006.01)i, C12P21/08 (2006.01)i, G01N33/15 (2006.01)i, G01N33/50 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07K16/28, A61K39/395, C12P21/08, G01N33/15, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報 | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 0 9 年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), WPI

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
|-----------------|---|---------------------------|
| <u>X</u> A | ITO, W. et al. The His-probe method: effects of histidine residues introduced into the complementarity-determining regions of antibodies on antigen-antibody interactions at different pH values. FEBS Lett., 1992, Vol. 309, No. 1, p. 85-88 | <u>1-8, 28-50</u> 9-27 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 2 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 7 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三原 健治

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 8

4 N

2 9 3 7

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|----------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| A | MARTIN, W. L. et al. Crystal Structure at 2.8Å of an FcRn/Heterodimeric Fc Complex: Mechanism of pH-Dependent Binding. Mol. Cell. , 2001, Vol. 7, p. 867-877 | 1-50 |